

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Решетняк Наталія Валеріївна

УДК: 615.276:582.632.1

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ,
РЕПАРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З КОРИ
ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ**

14.03.05 – фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2008

Дисертація є рукопис.

Робота виконана на кафедрі біології, фізіології та анатомії Національного фармацевтичного університету МОЗ України, м. Харків.

Науковий керівник:

доктор біологічних наук, професор
Малоштан Людмила Миколаївна,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри фізіології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Киричок Людмила Трохимівна,
Харківський національний медичний
університет МОЗ України, професор кафедри
фармакології та мед.рецептури

доктор медичних наук, професор
Дикий Ігор Леонідович,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, професор кафедри мікробіології

Захист відбудеться “___” _____ 2008р. о год.

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету за адресою: 61003, м. Харків, вул.Блюхера,4.

Автореферат розісланий “___” _____ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор фармацевтичних наук, професор

В.А.Георгіянц

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В теперішній час протизапальні засоби займають друге місце у світі за використанням в практичній медицині (Л.Давтян, 2005). Вони представлені стероїдними й нестероїдними сполуками (М.Д.Машковский, 2008), побічна дія і ускладнення, яких значно знижують їх лікувальні властивості та обмежують можливість їх застосування (Г.В.Дзяк, А.П.Викторов, 1999; А.А.Шептун, 2001; С.М.Драговоз, И.А.Зупанец, 2005). Тривале вживання нестероїдних протизапальних засобів призводить до небезпечного впливу на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, центральну нервову систему, органи кровотворення, печінку. (І.С.Чекман, 2001; С.В.Насонова, 2002).

У зв'язку з цим зацікавленість дослідників викликає фармакологічне вивчення рослинних засобів, які здавна застосовуються у народній медицині (Т.А.Виноградова, Б.Н. Гажев и др., 2001) та характеризуються малою токсичністю, можливістю тривалого використання і достатньою ефективністю. Пошук та створення на їх основі нових лікарських засобів з протизапальною дією – актуальна проблема фармакології (И.В.Михайлов, 2003). Можливість комплексного використання фітопрепаратів та наявність достатньої сировинної бази пояснює особливий інтерес до вивчення рослин, які не відносяться до офіційних (А.В.Горбачова, С.Г.Аксиненко, Ю.В.Нестерова, 2002; В.Н.Ковалев, 2005), в тому числі й до вільхи клейкої (сімейство березоцвітів - *Alnus Betulaceae*). У народній медицині вільху використовують для лікування запальних захворювань суглобів при поліартриті, подагрі, а також при ревматизмі, запаленні нирок, сечового міхура, простати, гастритах. (А.М.Гродзінський, 1992; В.Н.Кортиков, А.В.Кортиков, 1997; Т.А.Виноградова, Б.Н.Гажев и др., 2001). Її протизапальний ефект зумовлений тим, що до складу кори вільхи клейкої входять флавоноїди, стероїди, вуглеводи, жирні кислоти, амінокислоти, дубильні та інші біологічно активні речовини. Однак робіт з експериментальним і науковим обґрунтуванням щодо використання препаратів із кори вільхи клейкої у медицині дуже мало і вони не систематизовані. До того ж, у вітчизняних та іноземних дослідженнях відсутнє експериментальне обґрунтування про використання препаратів з кори вільхи клейкої при запальних процесах слизової порожнини носа і рота, які в загальній структурі запальних захворювань складають 40 % (Інф. МОЗ України, 2007).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до плану НДР Національного фармацевтичного університету “Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин та лікувальних засобів синтетичного та біологічного походження, їх застосування в медичній практиці” (№ державної реєстрації 0103U000478).

Мета та завдання дослідження. Мета роботи – експериментальне обґрунтування доцільності застосування густого екстракту з кори вільхи клейкої (*ГЕКВК*) та таблеток на його основі в якості протизапального, антимікробного та репаративного засобу.

Для досягнення мети в роботі були поставлені такі завдання:

1. Провести скринінг та виявити протизапальну дію *ГЕКВК* на різних моделях асептичного запалення.
2. Вивчити антипроліферативну та репаративну дію *ГЕКВК*.
3. Дослідити антимікробну активність *ГЕКВК*.
4. Проаналізувати механізм протизапальної дії *ГЕКВК* за його мембраностабілізуючим, антиоксидантним та капіляррозміцнювальним ефектами.
5. Провести порівняльне вивчення *ГЕКВК* з таблетками для розсмоктування, розроблених на його основі.
6. Вивчити протизапальну дію таблеток з *ГЕКВК* порівняно з субстанцією (*ГЕКВК*) на патологічних моделях гострого стоматиту і риніту та ад'ювантного поліартриту.
7. Визначити безпечність *ГЕКВК* на підставі результатів вивчення гострої токсичності та її специфічних проявів: ульцерогенності, цитотоксичності, місцевопідразнювальної й алергізуючої дії.

Об'єкт дослідження – протизапальна дія препаратів рослинного походження.

Предмет дослідження – протизапальні та репаративні властивості *ГЕКВК* та таблеток на його основі.

Методи дослідження. Використовувався комплексний методичний підхід із залученням фармакологічних, біохімічних, морфологічних, токсикологічних, статистичних методів дослідження.

Під час роботи з лабораторними тваринами керувалися вимогами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют в экспериментальных и других целях» (Страсбург, 1986), Указом МОЗ УССР №32 від 22.02.1988р. про захист експериментальних тварин.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчена фармакологічна активність *ГЕКВК* та експериментально обґрунтована доцільність використання його і таблеток, розроблених на підставі *ГЕКВК* в якості протизапального і репаративного засобу для лікування стоматитів та ринітів, що обумовлено антиоксидантними, капіляррозміцнювальними та мембраностабілізуючими властивостями. Доведено, що *ГЕКВК* проявляє виразливу ранозагоювальну активність на моделях різаної та інфікованої рани. Отримано патоморфологічні та біохімічні докази лікувальної здатності екстракту і таблеток *КВК*. Наукова новизна роботи підтверджена патентом на корисну модель “Фармацевтична композиція у формі таблеток для розсмоктування”(№ 34708, від 26.08.2008р.).

Практична значимість одержаних результатів. Проведені дослідження експериментально обґрунтовують доцільність використання

таблеток *ГЕКВК* для лікування запальних процесів при гострих стоматитах та ринітах. За результатами експериментальних досліджень видано інформаційний лист “Методика визначення протизапальної активності речовин з фармакологічною дією на моделі гострого риніту у кролів”(№ 99-2008). Матеріали наукових досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр фармакології Вінницького медичного університету, Київського національного медичного університету та Дніпропетровської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, у тому числі з використанням пошукових серверів Yandex, Rambler, а також медичної бази даних Medline мережі Інтернет. Сумісно з керівником визначена мета та поставлені завдання. Самостійно обрані методичні підходи досліджень, виконано експериментальну частину роботи і складено огляд літератури, проведені статистична обробка отриманих даних, аналіз та узагальнення експериментальних даних, розроблені основні положення та висновки, оформлені таблиці та рисунки.

Апробація роботи. Основні положення роботи доповідалися на:

1. III Міжнародній науково-практичній конференції «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія» (Харків, 2003).
2. Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Лекарства-человеку» (Харків, 2004).
3. Міжвузівській науковій конференції молодих вчених та студентів «Наукові основи створення лікарських засобів» (Харків, 2005).
4. VI Національному з'їзді фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (Харків, 2005).
5. VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна фармація в Україні » (Харків, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них – 4 статті (3 у наукових фахових виданнях), 4 тез доповідей, 1 патент України, 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 114 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3-х глав експериментальних досліджень, висновків, списку літератури, який містить 250 джерел, з них 172 вітчизняних і 78 закордонних. Робота ілюстрована 4 рисунками та 26 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на 90 білих нелінійних статевозрілих мишах масою 18-20 г, 540 білих нелінійних статевозрілих щурах масою 180-230 г, 60 мурчаках масою 350-430 г, 12 кролях породи Шиншила масою 2,5-3,0 кг. Тварини вирощені у розпліднику віварія ЦНДЛ НФаУ. Робота з тваринами проводилась згідно з міжнародними вимогами про гуманне ставлення до тварин та з дотриманням

вимог директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин, а також „Методическими рекомендаціями по выведению лабораторных животных из эксперимента” (Київ, 1986).

Густий екстракт з кори вільхи клейкої (*ГЕКВК*) отримали на кафедрі ботаніки НФаУ під керівництвом професора А.Г.Сербіна, шляхом екстракції етиловим спиртом з подальшим упарюванням та сушкою. Отриманий екстракт містить суму окислювальних фенолів, дубильні речовини, гідроксикоричні кислоти, катехіни, мікроелементи: калій, кальцій, магній та інші речовини.

Таблетки з *ГЕКВК* створено на кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом професора Є.В. Гладуха.

Склад таблетованої форми густого екстракту з кори вільхи клейкої:

Густого екстракту з кори вільхи клейкої	0,030
Ментола	0,020
Цукра	0,420
Аеросіла	0,025
Кальція стеарату	0,005
Середня вага таблетки	0,500

Фармакологічну оцінку антиексудативної дії *ГЕКВК* проводили на моделях формалінового, карагенінового, зимозанового набряків лап у щурів (О.В. Стефанов, 2001). *ГЕКВК* розчиняли у теплій дистильованій воді та вводили тваринам внутрішньошлунково за 1 годину до початку експерименту в дозах 10, 20, 40, 60, 75, 85 мг/кг маси тварин. Препаратом порівняння було обрано вольтарен (диклофенак натрію), як стандартний нестероїдний протизапальний засіб у його ефективній дозі 8 мг/кг і кверцетин у дозі 5 мг/кг – як інгібітор ліпоксигенази при зимозановому набряку (О.В. Стефанов, 2001). Виявлена в цих дослідах доза *ГЕКВК* 60 мг/кг, що викликала максимальний протизапальний ефект, в подальшому дослідувалась як умовно терапевтична.

Антипроліферативну активність *ГЕКВК* вивчали на моделі «ватної гранульоми» (О.В. Стефанов, 2001), порівняно з антиоксидантним препаратом альтаном (1 мг/кг).

Репаративну активність *ГЕКВК* визначали, використовуючи ранотензіометрію на моделі асептичної та інфікованої лінійної різаної рани (Клименко Н.А., Татарко С.В., 1995, Кричевская Л.В., 2001). Інфіковані рани моделювали з використанням штаму *Pseudomonas aeruginosa* АТСС-9027 в дозі $1,02 \times 10^8$ мг/мл порівняно з альтаном. Репаративну активність *ГЕКВК* визначили також за даними патоморфологічного дослідження тканин рани на 5 і 7 добу заживлення на базі інституту патології хребта та суглобів ім. Ситенка, під керівництвом проф. Дедух Н.В.

Антимікробну активність *ГЕКВК* вивчали порівняно з хлорофіліптом методом дифузії в агар (“метод колодязів”, Ковальчук В.П., 1999) за

діаметром затримки росту мікроорганізмів біля лунки. Для цієї мети використовували штами з американської колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653, - та клінічні штами: *S.mitis*, *Proteus mirabilis* кл.023, *Klebsiella pneumoniae* кл. 18141, *Cl.perfringens*. Робота виконана під керівництвом доцента кафедри мікробіології Сілаєвої Л.Ф. на базі ЦНДЛ НФаУ.

Для більш поглибленого вивчення механізмів досліджували:

Мембраностабілізуючу активність *ГЕКВК* вивчали *in vitro* на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Jager F.C.(1968), порівняно з силібором (50 мг/кг).

Антиоксидантну дію *ГЕКВК* вивчали в умовах експериментального гепатиту, викликаного чотирьоххлористим вуглецем (И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили, 1977). Її виразливість оцінювали за вмістом продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) та аланінамінотрансферазу (АЛАТ) – показник цитолітичної реакції гепатоцитів. (И.Д.Стальная, Г.Г.Гариашвили, 1977).

Капіляррозміцнювальну активність *ГЕКВК* вивчали за проникливістю передньої брюшної стінки у щурів. Через 10 хвилин після внутрішньовенного введення барвника (1% розчин трипанового синього 2 мг/кг маси тварини), для збільшення проникливості судин, в області живота субплантарно вводили по 0,02 мл різні флогогенні агенти – формалін (20%), яєчний білок, карагенін (0,1%). За різницею у часі профарбування папул оцінювали судиннозміцнювальну дію вивчаємого екстракту.

Порівняне вивчення протизапальної активності таблеток і *ГЕКВК* проводили на патологічних моделях, максимально наближених до людської патології: гострому стоматиті (Чучалин А.Г., 2004) і гострому риніті (Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А., 2008). В досліджах використовували таблетки *ГЕКВК*, в дозі 60 мг/кг за вмістом *ГЕКВК*. Препарат порівняння таблетки хлорофіліпта - використовували у дозі 25 мг/кг. Зависем з таблетки *ГЕКВК* в 5 мл 1% слизу крохмалю при стоматиті зрошували слизову оболонку рота і горла тваринам за допомогою шприца через 24 години після моделювання 4 рази через кожні 4 години. При риніті таку ж завись з таблетки *ГЕКВК* вводили внутрішньошлунково одноразово через 24 години після створення моделі.

Гостре запалення слизової оболонки порожнини рота у щурів, викликали за допомогою розпилення скловати ІВС-50 у концентрації 10г на 100л об'єма повітря разом з добовою агаровою культурою стафілокока (1млрд. мікробних тіл у 1 мл) з розрахунку 0,1 мл на одну тварину. Досліди проводились на 30 тваринах впливом скловати у камері для інгаляційного введення на протязі 1,5 хвилини, що призводить до розвитку через 24 години у всіх тварин гострого запалення порожнини рота. Показниками його були візуальні ознаки набряку та рівень лейкоцитів в крові.

Гострий експериментальний риніт, викликали впливом на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів кролів адсорбованою коклюшно-дифтерійно-правцевою вакциною (АКДП) у вазеліновій олії.

Ступінь набряку слизової оболонки порожнини носу та виділень з нього оцінювали в балах (максимально - 3 бали). Крім того вимірювали температуру тіла та проводили клінічний аналіз крові.

Ад'ювантний поліартрит викликали одноразовим введенням у дистальну третю хвіста щура 0,1 мл ад'юванта Фрейнда, який вміщує загиблі нагріванням до 120⁰С мікобактерії (БЦЖ) у вазеліновій олії (Бенчук Н.В., 1997). В якості показників запалення визначали рівень оксипроліна та проліна в крові та в сполучній тканині гомілковостопних суглобів щурів (Чаниашвили И.Д., 1974).

Безпечність *ГЕКВК* в гострому досліді вивчали на мишах і щурах при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні за методом Б.М.Штабського (1984).

Ульцерогенну дію *ГЕКВК* на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту вивчали візуально при макроскопічному обстеженні.

Цитотоксичну активність *ГЕКВК* вивчали *in vitro* при безпосередньому контакті з мембраною клітин кісткового мозку щурів (Маркова В.М., 1999). Результати досліджень оцінювали по відношенню % загиблих клітин червоного кісткового мозку до 100 клітин, які підлягали підрахунку.

Алергізуючу та місцевоподразнювальну дію *ГЕКВК* вивчали у відповідності з «Методическими рекомендациями по оценке аллергенных свойств фармакологических средств». (Москва, 1988)

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою *t* – критерію Ст'юдента та Фішера та програмою Ms Statistics (Г.Ф.Лакін, 1990, С.М.Лапач и соавт., 2001).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення фармакологічних властивостей густого екстракту з кори вільхи клейкої (глава 3). Першим етапом роботи була скринінгова серія дослідів з антиексудативної активності *ГЕКВК* на різних моделях асептичного запалення у щурів при субплантарному введенні флогогенів (2% розчин формаліну, 1% розчин карагеніну, 2% розчин зимозану). На моделі формалінового набряку *ГЕКВК* у дозі 60 мг/кг виявив антиексудативний ефект, пригнічуючи набряк до 23%, на рівні з вольтареном (23,8%), що в цілому статистично достовірно (рис.1). Згідно даним літератури формалін викликає деструкцію мембранних білків. Можливо припустити, що висока антиексудативна активність *ГЕКВК* пов'язана зі збереженням структурної цілостності мембрани, що призводить до зменшення судинної проникності. На моделі карагенінового набряку *ГЕКВК* у дозі 60 мг/кг пригнічує набряк на 38,4%, що у порівнянні з вольтареном (60,3%) теж статистично достовірно (рис.2). За даними літератури відомо, що антиексудативна активність речовини на моделі карагенінового набряку свідчить про її вплив на кінінову

систему, гістамін та простагландини, тому можливо припустити, що *ГЕКВК* інгібує синтез простагландинів. На моделі зимозанового набряку *ГЕКВК* проявив найменшу протизапальну активність, пригнічуючи набряк на 4,5%, що може бути пов'язано з відсутністю впливу *ГЕКВК* на лейкотрієнові фактори запалення (рис.3). Результати скринінгових досліджень свідчать про те, що найбільш виражену протизапальну активність на двох із трьох моделей *ГЕКВК* виявив у дозі 60 мг/кг, тому цю дозу було вибрано для подальшого поглибленого дослідження його фармакодинамічних властивостей.

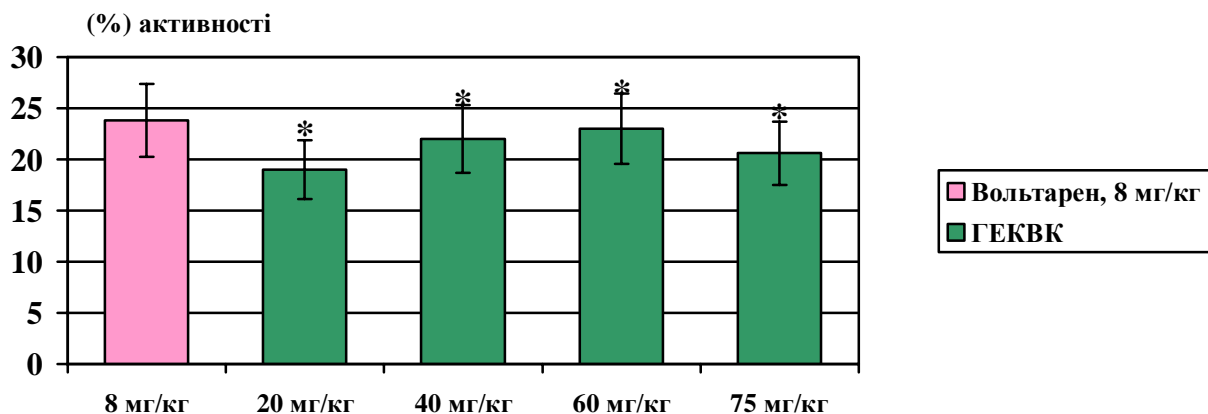


Рис.1. Антиексудативна активність *ГЕКВК* на моделі формалінового набряку лапи у щурів.

- - $P \leq 0,05$ щодо препарату порівняння вольтарену.

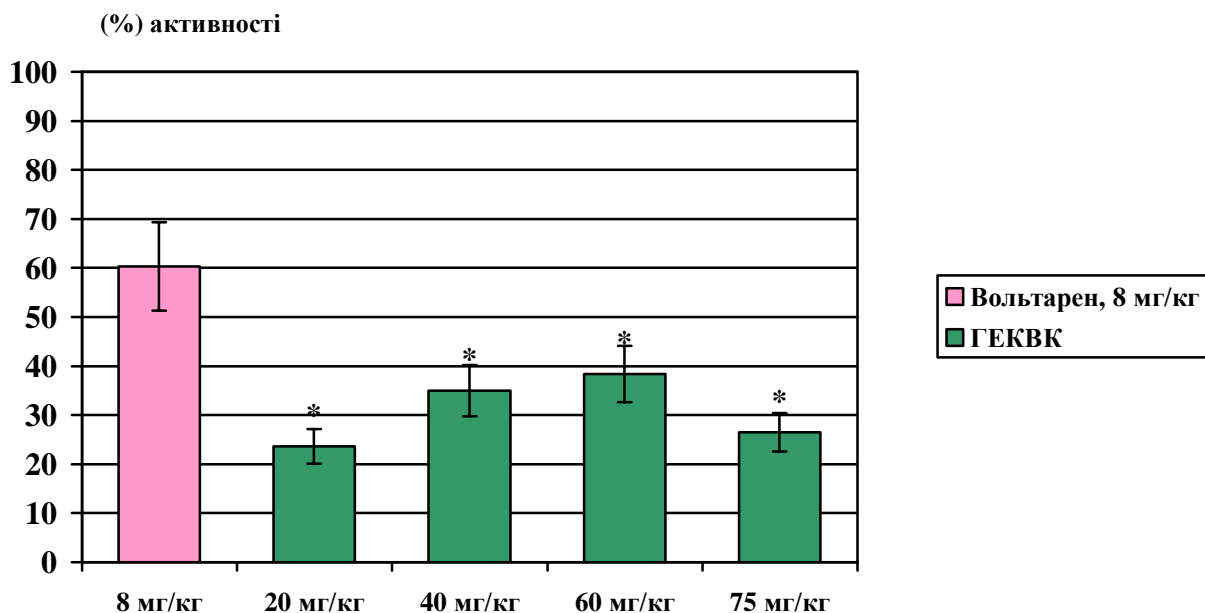


Рис.2. Антиексудативна активність *ГЕКВК* на моделі карагенінового набряку лапи у щурів.

- * - $P \leq 0,05$ щодо препарату порівняння вольтарену.

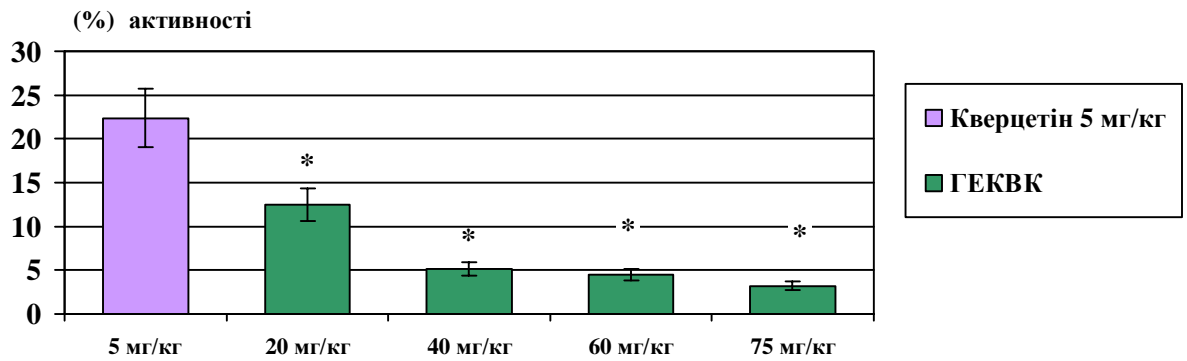


Рис.3. Антиексудативна активність ГЕКВК на моделі зимозанового набряку у щурів.

* - $P \leq 0,05$ щодо препарату порівняння кверцетину.

ГЕКВК проявив антипроліферативну дію, про що свідчить зменшення ваги ватної гранульоми до 29,13%, що порівнюється до дії альтану (24,1%).

Одним із найбільш чутливих методів вивчення загоєння лінійних різаних ран, які об'єктивно відображають динаміку гістогенеза раньових структур та метаболічних реакцій, являється ранотензіометрія. Швидкість та міцність зрощення раньових країв зумовлені складним комплексом біологічних процесів у рані і, в першу чергу, проліферацією елементів сполучної тканини, які забезпечують консолідацію рани. Показники механічної міцності зрощення рани знаходяться у прямій залежності від згаданих процесів і тому об'єктивно і адекватно відображають розвиток та течію останніх.

Ранозагоювальна активність ГЕКВК на асептичних різаних ранах проявилася збільшенням міцності післяопераційного рубця на 5-у добу на 78,3 %, а на 7-у добу ці показники склали 92,9 % (табл.1). Це значно перевищує репаративну дію препарату порівняння альтану (43,3% та 43,8% відповідно вивченим термінам досліджу).

Таблиця 1

Вплив ГЕКВК на міцність післяопераційного рубця асептичних ран
($M \pm m$; $n = 10$)

Умови досліджу	5 доба		7 доба	
	Міцність рубця, умов.од.	Репаративна активність, %	Міцність рубця, умов.од.	Репаративна активність, %
Контроль	180±11,0	-	340±18,8	-
ГЕКВК (60 мг/кг)	321±26,4*	78,3	656±31,3*	92,9
Альтан (1 мг/кг)	258±22,0*	43,3	489±23,5*	43,8

Примітка: * - $P \leq 0,05$ щодо контролю.

Процес консолідації інфікованої рани значно сповільнюється у порівнянні з асептичними ранами як у нелікованих, так і у лікованих тварин. Рослинні засоби: *ГЕКВК* і альтан підвищували міцність післяопераційного рубця інфікованої рани на п'яту і сьому добу на 62,8% і 60,8%, та 52% і 47,5% відповідно у порівнянні з контролем на патологію (табл.2). Досліджуєми екстракт виявив виражений протизапальний, ранозагоювальний ефект, не поступаючись препарату порівняння – альтану. Головними структурними елементами загоювання ран є фібробласти, кількість яких в дослідях з *ГЕКВК* значно збільшується, ніж під впливом альтану порівняно з контрольною патологією.

Таблиця 2

Вплив *ГЕКВК* на міцність післяопераційного рубця інфікованих ран
($M \pm m$; $n = 10$)

Умови досліджу	5 доба		7 доба	
	Міцність рубця, умов.од.	Репаративна активність, %	Міцність рубця, умов.од.	Репаративна активність, %
Контроль	121±8,35	-	240±19,6	-
<i>ГЕКВК</i> (60 мг/кг)	197±14,2*	62,8	386±21,2*	60,8
Альтан (1 мг/кг)	184±18,5*	52	354±23,3*	47,5

Примітка : * - $P \leq 0,05$ щодо контролю

ГЕКВК пригнічує ріст всіх досліджувальних штамів мікроорганізмів крім *Candida*. Грампозитивні бактерії проявляють більш високу активність до *ГЕКВК*. Зони затримки росту цих мікроорганізмів під впливом *ГЕКВК* збільшувалися до 24-28 мм, при дії хлорофіліпту 18-19 мм. Цей показник у грамнегативних бактерій складає 13-17 мм.

Відомо, що одним з ведучих факторів при лікуванні гострих запальних захворювань є стабілізація судинних стінок, яка безпосередньо залежить від стану мембран клітин, тому що на висоті запалення відбувається патологічне підвищення мембранної проникливості. Дослідження з вивчення мембраностабілізуючої дії були проведені на моделі *in vitro* спонтанного гемолізу еритроцитів. *ГЕКВК* проявив виражену мембраностабілізуючу активність (68%), на рівні з препаратом порівняння силібором - (69%).

Структура клітинних мембран багато в чому залежить від стану перекисного окислення ліпідів, швидкість якого визначається наявністю антиоксидантів, що перешкоджають дифузії кисню та ініціюванню ПОЛ, збільшуючи стабільність мембран клітин. Аналіз одержаних даних показав, що *ГЕКВК* проявив виражену антиоксидантну активність у порівнянні з

референс-препаратом силібором. При лікуванні експериментального гепатиту *ГЕКВК* статистично достовірно ($P < 0,05$) пригнічує процеси ПОЛ у порівнянні з контрольною патологією: МДА складає $54,47 \pm 2,86$ ($94,6 \pm 3,1$), ДК - $1,91 \pm 0,10$ ($3,6 \pm 0,75$), АлАТ - $3,5 \pm 0,31$ ($4,5 \pm 0,2$) (табл.3).

Таблиця 3
Впливи *ГЕКВК* на активність перекисного окислення ліпідів(ПОЛ) та аланінамінотрансферази(АлАТ) (n=5)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Вміст продуктів ПОЛ, мкмоль/г		АлАТ, ммоль/ч л
		МДА	ДК	
Інтактні тварини		$38,40 \pm 2,35$	$1,80 \pm 0,71$	$3,10 \pm 0,41$
Контрольна патологія (CCl ₄)		$94,60 \pm 3,1^*$	$3,60 \pm 0,75^*$	$4,50 \pm 0,20^*$
Силібор	50	$68,80 \pm 3,1^*$	$2,10 \pm 0,90^*$	$3,25 \pm 0,3^{*/**}$
<i>ГЕКВК</i>	60	$54,47 \pm 2,86^*$	$1,91 \pm 0,10^*$	$3,50 \pm 0,31^{*/**}$

Примітка: * - $P \leq 0,05$ щодо інтактних тварин

** - $P \leq 0,05$ щодо контролю

За сучасними уявленнями гостре запалення починається з фази ранніх судинних змін. Одним з механізмів розвитку набряку є збільшення проникливості судин. Тому представляло інтерес вивчити вплив *ГЕКВК* на проникливість судин передньої брюшної стінки щурів. Судинозміцнювальну дію вивчаемого екстракту оцінювали за різницею часу забарвлення папул.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що у контрольній групі найшвидше зафарбовувалась ділянка шкіри, де було введено білок. Пізніше зафарбовувалась шкіра у місці введення формаліну, карагенінова папула зафарбовувалась ще пізніше. В групі, де тваринам попередньо вводили *ГЕКВК* уповільнювалось забарвлення папул, що вказує на зменшення судинної проникливості, відтвореною ін'єкцією флогогенів. Найбільш виражений капіляррозміцнювальний ефект *ГЕКВК* проявив при підвищеній судинній проникливості, відтвореній карагеніном і білком. Це свідчить про те, що *ГЕКВК* здібний пригнічувати синтез простогландинів і медіаторів запалення (гістаміна, серотоніна) у відповідь на введення флогогенів. Наявність у *ГЕКВК* капіляррозміцнювального ефекту є важливим доповненням до механізму його протизапальної активності.

Таким чином, механізм протизапальної дії *ГЕКВК* пов'язаний з мембраностабілізуючими, антиоксидантними, а також капіляррозміцнювальними властивостями.

Протизапальна дія таблеток *ГЕКВК* на патологічних моделях гострого стоматиту і риніту та поліартриту (глава 4). Для обґрунтування можливості застосування таблеток *ГЕКВК* при запальних захворюваннях

верхніх дихальних шляхів було доцільним дослідити їх ефективність в умовах патології, максимально наближеної до людини.

В результаті експерименту на моделі гострого стоматиту було встановлено, що таблетки ГЕКВК проявляють виражену протизапальну дію, про що свідчить зменшення набряку у порожнині рота та зниження рівня лейкоцитів в крові (рис.4). Протизапальний ефект таблеток ГЕКВК не поступається протизапальному ефекту препарату порівняння хлорофіліпту. Це видно з показників лейкоцитарної формули крові щурів щодо нейтрофілів й лімфоцитів (табл.4).

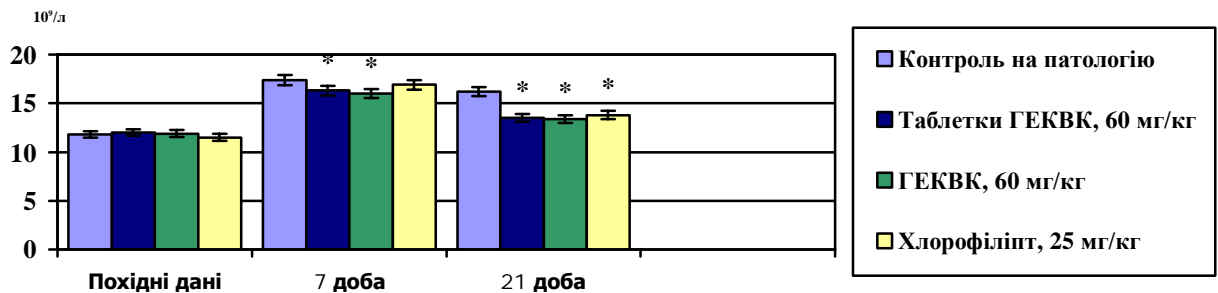


Рис.4. Кількість лейкоцитів крові на моделі гострого стоматиту у щурів;
* - $P \leq 0,05$ щодо контрольної патології

Таблиця 4
Динаміка лейкоцитарної формули на моделі гострого стоматиту у щурів

Показники	Строки вивчення	Контроль на патологію	Таблетки ГЕКВК	ГЕКВК	Хлорофіліпт
Нейтрофіли	Похідні дані	27,0 ± 2,8	27,7 ± 1,0	27,9 ± 1,0	34,5 ± 3,6
	7 доба	42,0 ± 3,4*	37,2 ± 0,7*	37,4 ± 0,8*	40,1 ± 2,4*
	21 доба	28, ± 0,9	29,0 ± 1,2	29,1 ± 1,2	36,4 ± 2,0
Еозінофіли	Похідні дані	2,2 ± 0,42	2,0 ± 0,4	2,2 ± 0,5	2,7 ± 0,3
	7 доба	2,1 ± 0,56	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,3
	21 доба	2,0 ± 0,6	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,4
Моноцити	Похідні дані	4,0 ± 0,3	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,6	2,5 ± 0,4
	7 доба	4,5 ± 0,4	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,8	3,1 ± 0,4
	21 доба	4,2 ± 0,4	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,7	2,8 ± 0,5
Лімфоцити	Похідні дані	66,0 ± 3,9	65,4 ± 1,0	65,8 ± 1,1	57,9 ± 3,5
	7 доба	50,8 ± 4,0	55,8 ± 2,0*	56,0 ± 1,8	52,9 ± 2,6
	21 доба	65,4 ± 6,6	63,5 ± 1,2	64,0 ± 1,0	57,9 ± 3,6

Примітка: * - $P < 0,05$ щодо похідних даних

Виходячи із візуальних спостережень за дослідними тваринами та з показників клітинного складу крові, протизапальний ефект дослідованих таблеток не відрізняється від дії *ГЕКВК*, у зв'язку з чим на моделях гострого риніту та ад'ювантного поліартриту дослідувалися тільки самі таблетки.

На моделі гострого експериментального риніту у кролів фармакологічна активність таблеток *ГЕКВК* вивчалася порівнено з хлорофіліптом.

Максимальне вираження вивчених показників в контролі на патологію спостерігається на 1-3 добу досліду, після чого (на 5 день) їх виразливість зменшується (рис.5, табл.5).

Запальний процес слизової носа кролів під впливом таблеток *ГЕКВК* зменшується вже на першу добу досліду, що підтверджується динамікою одержаних показників (табл.5). Це стосується зменшення набряку і гіперемії слизової оболонки носа, зменшення симптомів гострого риніту, знижувалась секреція виділень з носу, поліпшилось носове дихання і відзначалося покращення загального стану тварин. Разом з цим спостерігається вірогідне зниження кількості лейкоцитів в порівнянні з тваринами групи контрольної патології на протязі усього періоду дослідження. Нормалізація показників крові та зниження температури тіла, свідчать про виражені протизапальні властивості таблеток *ГЕКВК*, які проявлялися з хлорофіліптом на одному рівні.

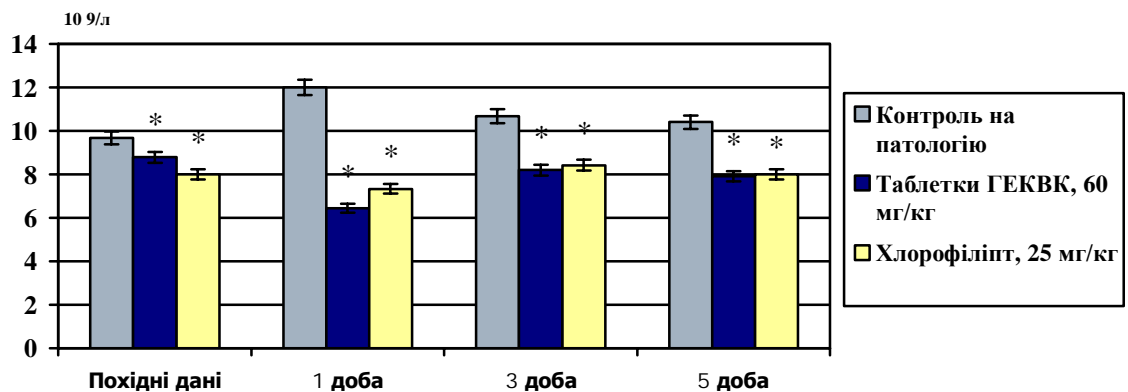


Рис.5. Рівень лейкоцитів на моделі гострого риніту у кролів;
*- $P < 0,002$ щодо контрольної патології.

Таблиця 5

Ефективність таблеток *ГЕКВК* та препарату порівняння – хлорофіліпта на моделі експериментального риніта у кролів, (n=4)

Групи тварин	Строки вивчення	Набряк слизової оболонки у балах	Температура тіла, °С
Контроль на патологію	Похідні дані	0	39,87±0,24
	1 доба	3	41,87±0,26*
	3 доба	3	40,93±0,34*
Хлорофіліпт	Похідні дані	0	39,77±0,07
	1 доба	1	39,70±0,06**
	3 доба	1,5	39,87±0,09**
Таблетки ГЕКВК	Похідні дані	0	40±0,04
	1 доба	1	39,8±0,12**
	3 доба	2*	39,9±0,12**

Примітка: *- $P \leq 0,005$ щодо похідних даних;

** - $P \leq 0,002$ щодо контрольної патології.

Протизапальну активність таблеток *ГЕКВК* на моделі ад'ювантного поліартриту оцінювали за кількістю оксипроліна й проліна в крові й в тканині гомілковоступневого суглоба (табл.6).

Експериментальний поліартрит двофазно змінює вміст досліджу вальних амінокислот в тканині суглоба, викликаючи їх зменшення на 3 добу змодельованого запалення й збільшення на 7 і тим більше на 14 добу досліду в порівнянні з першим терміном визначення. Це супроводжується зменшенням у відповідні терміни й кількості вивчених сполук в крові. При введенні щурам таблеток *ГЕКВК* (60 мг/кг внутрішньошлунково, щоденно після моделювання) відмічається зниження вмісту оксипроліну й проліну в тканині суглобу й підвищення їх в крові. За характером дії відмічений ефект має схожість з впливом вольтарену. І хоча ці зміни не завжди досягають статистично достовірного значення, в цілому можна вважати, що *ГЕКВК* у формі таблеток помірно відновлює рівновагу амінокислот, які впливають на колагенові білки при ад'ювантному запаленні.

Таблиця 6

Вплив таблеток *ГЕКВК* на кількість маркерних амінокислот у щурів з ад'ювантним поліартритом (n=5).

Умови дослідів	Термін визначення, доба	Кров		Суглоб	
		Оксипролін, мг %	Пролін, мг %	Оксипролін, мг %	Пролін, мг %
Інтактний контроль	–	67,7±1,8	67,4±1,9	2,4±0,06	1,08±0,03
Контроль на патологію (ад'ювантний поліартрит)	3	-	-	1,88±0,05	0,82±0,02*
	7	57,9±2,1*	-	2,38±0,02**	0,99±0,03**
	14	-	61,6±1,7	2,94±0,02**	1,28±0,06***
Таблетки ГЕКВК	3	-	-	-	-
	7	64,8±1,6	-	2,24±0,03**	1,02±0,04**
	14	-	66,8±1,2	2,32±0,03**	1,10±0,08
Вольтарен	3	-	-	-	-
	7	65,3±2,0	-	2,3±0,04	1,16±0,04**
	14	-	68,5±1,8	2,36±0,03**	1,12±0,08

Примітка: * $P \leq 0,05$ щодо інтактного контролю

** $P \leq 0,05$ щодо контролю на патологію (нелакований поліартрит).

Токсикологічні властивості ГЕКВК (глава 5) При вивченні гострої токсичності *ГЕКВК* на мишах та щурах при внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному шляхах введення одержати ЛД₁₀₀ не вдалося. Дослід закінчили введенням максимально допустимого об'єму препарату. При цьому введення його у шлунок загибелі тварин не викликає, а при внутрішньоочеревинному введенні спостерігається загибель 50% тварин (3 із 6) в дозі 7 г/кг – у мишей, та 10 г/кг – у щурів. Але навіть такі умовні ЛД₅₀ відповідно класифікації Сидорова К.К.(1973) дозволяють віднести *ГЕКВК* до V класу, тобто нетоксичних речовин.

ГЕКВК не виявляє цитотоксичної дії *in vitro* на клітини червоного кісткового мозку та не порушує її мембрани. Кількість загиблих клітин в досліді з *ГЕКВК* становить 16 % під впливом гепатопротектора силібора 22%.

ГЕКВК не виявляє ульцерогеної дії і при візуальному обстеженні слизової оболонки шлунка та кишечника ніяких ознак подразнення не спостерігається.

ГЕКВК не виявляє алергізуючої дії, про що свідчить % агломерації лейкоцитів після сенсibilізації та впливу *ГЕКВК* (12%), який у контрольній групі тварин дорівнює 13%.

Місцевоподразнювальна дія *ГЕКВК* не виявлена нами під час проведення наскірної сенсibilізації мурчаків в досліді з алергізуючої дією.

Висновки

У дисертації наведено нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає в експериментальному встановленні доцільності використання густого екстракту з кори вільхи клейкої в якості протизапального та репаративного засобу.

1. На моделях формалінового, карагенінового та зимозанового набряків *ГЕКВК* (60 мг/кг) проявляє найбільш виразливо протизапальний ефект в умовах формалінового і карагенінового запалення, не поступаючись антиексудативною дією вольтарену (8 мг/кг).

2. Встановлена антипроліферативна й ранозагоювальна дія *ГЕКВК* у вигляді зменшення ваги «ватної гранульоми» та збільшення міцності на 7 добу досліду післяопераційного рубця асептичних (на 88,2%) та інфікованих (на 59,2%) ран шкіри білих щурів. Репаративна активність *ГЕКВК* не поступається препарату порівняння альтану.

3. *ГЕКВК* пригнічує ріст грампозитивних бактерій (*S.auris*, *S.mitis*, *Cl.perfringens*) більше, ніж грамнегативних. Діаметр затримки росту мікробів коливається від 24 мм до 28 мм, що перевищує дію хлорофіліпту (18 - 19 мм).

4. Механізм протизапальної дії *ГЕКВК* обумовлений мембраностабілізуювальною, антиоксидантною та капілярозміцнювальною активністю.

5. В умовах експериментальної патології (гострий стоматит та риніт) таблетки *ГЕКВК* (60 мг/кг) проявляють виразливу протизапальну активність, як за клінічними показниками місцевої дії (зменшення набряку й клітинної інфільтрації слизової порожнини рота і носа), так і загальними симптомами (зниження температури тіла та рівня лейкоцитів крові), не відрізняючись від *ГЕКВК*. Протизапальна активність таблеток *ГЕКВК* на моделі ад'ювантного поліартриту свідчить про їх помірну ефективність й при других захворюваннях запального характеру.

6. За токсикологічними показниками *ГЕКВК* відноситься до класу нетоксичних речовин, не виявляє ульцерогенної, цитотоксичної, місцевоподразнювальної та алергізуючої дії.

7. Проведене дослідження свідчить про доцільність використання *ГЕКВК* і таблеток з нього при станах, що супроводжуються запальним процесом, а саме в порожнині рота і носа.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛИКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фармакологическое изучение густого экстракта из коры ольхи клейкой. - Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А., Гладух Е.В. / Ліки України. 2005.-№9.- С. 87-90 (Особистий внесок аспіранта: участь у проведенні експерименту; участь в аналізі одержаних результатів; підготовка статті та її оформлення).
2. Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А. Вплив густого екстракту з кори вільхи клейкої на регенерацію тканин при запалювальному процесі.

- // Запорозький медичинський журнал. Изд-во ЗГМУ Запорозьке - 2006. – №6.- С. 147-148.(Особистий внесок аспіранта: участь у проведенні експерименту; аналіз одержаних результатів; підготовка статті).
3. Дослідження деяких показників кори вільхи клейкої та густого екстракту з даного виду сировини. - Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А., Хворост О.П. / Науково-практичний журнал «Фармаком». 2006.-№4.- С. 90-93. (Особистий внесок аспіранта: участь у проведенні експерименту; аналіз одержаних результатів, підготовка статті).
 4. Решетняк Н.В., Малоштан Л.М., Волковой В.А. Дослідження антиоксидантної та мембраностабілізуючої активності субстанцій, вилучених із рослин порядку березоцвіті. // Клінічна та експериментальна патологія. 2006. – Т- V, №3. - С. 65-67. (Особистий внесок аспіранта: участь у теоретичному обґрунтуванні, дослідження та підборі теоретичного матеріалу; проведення частини експериментів; участь в аналізі одержаних результатів, підготовка та оформлення статті).
 5. Фармакологическое изучение густого экстракта из коры ольхи клейкой. - Малоштан Л.Н., Решетняк Н.В, Волковой В.А. / «Лекарства-Человеку». Материалы конференции.-Харьков: Вид-во НФаУ. - 2004.-С. 97-98.
 6. Вплив густого екстракту з кори вільхи клейкої на оксипролін та пролін крові.- Решетняк Н.В, Малоштан Л.М., Волковой В.А. / Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер.VI Національного з'їзду фармацевтів України.-Харків: Вид-во НФаУ. - 2005.- С. 592.
 7. Антимікробна активність густого екстракту з кори вільхи клейкої.- Варік Ю.В., Решетняк Н.В., Малоштан Л.М. / Наукові основи створення лікарських засобів. Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конференції.- Харків: Вид-во «Наука» . - 2005. –С. 185.
 8. Цитотоксичні властивості густого екстракту з кори вільхи клейкої.- Н.В.Решетняк, Л.М.Малоштан, В.А.Волковой. / Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції «Клінічна фармація в Україні».-Харків: Вид-во НФаУ. - 2007. –С.139.
 9. Патент 34708 Україна, МПК А61К 36/61, 36/00. Фармацевтична композиція у формі таблеток для розсмоктування. / Л.М. Малоштан, Н.В. Решетняк, О.П. Хворост, Є.В. Гладух. (Україна).- № u 2008 00487, Заявл.14.01.2008, Опубл. 26.08.2008.Бюл.№ 16.
 10. Інформаційний лист № 99-2008. Методика визначення протизапальної активності речовин з фармакологічною дією на моделі гострого риніту у кролів. / Решетняк Н.В, Малоштан Л.М., Волковой В.А.(Україна). Підписано до друку 15.09.2008.

АНОТАЦІЯ

Решетняк Н.В. “Експериментальне вивчення протизапальної та репаративної дії густого екстракту з кори вільхи клейкої” – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05. – фармакологія. – Національний Фармацевтичний університет, Харків, 2008.

Дисертація присвячена вивченню протизапальних властивостей густого екстракту з кори вільхи клейкої (*ГЕКВК*). У роботі вперше теоретично обґрунтована та експериментально доведена антиексудативна, антимікробна, репаративна дії густого екстракту з кори вільхи клейкої.

В експерименті встановлено, що найвищу активність *ГЕКВК* проявляє у дозі 60 мг/кг маси тварин і пригнічує асептичне запалення, визване карагеніном, на 38,4%, проти препарату порівняння – 60,3%, що дозволило нам вибрати дозу 60 мг/кг як умовно-терапевтичну для подальшого вивчення. ($P < 0,05$).

При вивченні репаративної активності встановлено, що *ГЕКВК* збільшує міцність рубця в асептичних ранах на 5 добу на 78,3%, на 7 добу – 92,9%, а в інфікованих ранах на 5 добу на 62,8%, на 7 добу – 60,8% і не поступає препарату порівняння – альтану (43,3% і 43,8% у асептичних, 52% і 47,5% у інфікованих), що підтверджено патоморфологічним дослідженням.

Антимікробна дія *ГЕКВК* найбільш активно проявилась відносно культур грамозитивних бактерій *S.auris*, *S.mitis*, *Cl.perfringens*.

Проведені дослідження на моделі пошкодження мембран показали, що вивчаємий екстракт проявляє мембраностабілізуючу, антиоксидантну та капілярозміцнюючу активність, що відбиває уявлення про механізм протизапальної дії *ГЕКВК*.

Вивчена ефективність таблеток екстракту на моделях гострого запалення: стоматит і риніт. В результаті їх застосування відмічено зниження секреції, зменшення набряку, в клінічному аналізі крові відмічалось зниження кількості лейкоцитів по відношенню до контрольної патології на протязі всього періоду дослідження. Таблетки *ГЕКВК* зменшують запалення і на моделі ад’ювантного поліартриту, відновлюючи співвідношення оксипролін/пролін в крові й сполучній тканині суглобу.

Згідно класифікації К.К.Сидорова, *ГЕКВК* відноситься до практично нетоксичних речовин орієнтована LD_{50} при внутрішньоочеревинному введенні у щурів >10 г/кг (V клас токсичності).

Експериментально доказано відсутність у *ГЕКВК* ульцерогенної, цитотоксичної, алергізуючої та місцевоподразнювальної дії.

Дослідження експериментально обґрунтовує доцільність використання *ГЕКВК* при станах, які супроводжуються запальним процесом.

Ключові слова: густий екстракт з кори вільхи клейкої (*ГЕКВК*), асептичне запалення, фармакологічна активність (протизапальна, репаративна, антимікробна), гострий стоматит, гострий риніт,

АННОТАЦІЯ

Решетняк Н.В. «Экспериментальное изучение противовоспалительных, репаративных свойств густого экстракта из коры ольхи клейкой». – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

В диссертации приведены результаты экспериментального изучения противовоспалительной активности густого экстракта из коры ольхи клейкой (*ГЭКОК*). В работе впервые теоретически обосновано и экспериментально доказано противовоспалительное, антимикробное, репаративное действие экстракта.

Антиэкссудативное действие *ГЭКОК* изучали на 3-х моделях асептического воспаления (формалиновом, каррагениновом, зимозановом). Препаратом сравнения был избран вольтарен в дозе 8 мг/кг массы животного. В эксперименте установлено, что наибольшую противовоспалительную активность *ГЭКОК* проявляет в дозе 60 мг/кг, который максимально угнетает отек, вызванный каррагенином, до 38,4% при эффекте вольтарена до 60,3%. Это позволило нам выбрать дозу 60мг/кг, как условно терапевтическую для дальнейшего изучения.

Отмечено антипролиферативное действие *ГЭКОК* по снижению массы ватной гранулемы. Репаративное действие изучали методом заживления линейных резаных ран. *ГЭКОК* увеличивал прочность рубца в асептических ранах на 5-е сутки на 78,3%, на 7-е -92,9% (препарат сравнения – альтан - на 43,3% и 43,8% соответственно). В инфицированных ранах под влиянием *ГЭКОК* прочность рубца составляла на 5-е сутки 62,8%, на 7-е сутки 60,8%, (препарат сравнения альтан – на 52% и 47,5% соответственно).

Антимикробное действие экстракта изучали методом “колодцев в агаре”, которое наиболее активно проявилось относительно культур грамположительных бактерий (*S.auris*, *S.mitis*, *Cl.perfringens*) по сравнению с грамотрицательными. Диаметр задержки роста варьировал от 24 мм до 28 мм, превышая влияние препарата сравнения хлорофиллипта (18 - 19 мм).

Изучены некоторые механизмы противовоспалительного действия *ГЭКОК*, в частности мембраностабилизирующая, антиоксидантная и капилляроукрепляющая активность. Используются модели повреждения мембран клеток печени четыреххлористым углеродом и проницаемости брюшной стенки крыс под влиянием различных флогогенов, которые подтвердили наличие изученных механизмов действия *ГЭКОК*.

Изучена эффективность таблеток из *ГЭКОК* на моделях острого воспаления полости рта (стоматит) и носа (ринит). В результате их

применения отмечено снижение секреции, уменьшение отека и гиперемии слизистых, в клиническом анализе крови отмечалось снижение количества лейкоцитов по сравнению с контрольной патологией. Таблетки *ГЭКОК* уменьшают воспаление и на модели адьювантного полиартрита, восстанавливая соотношение оксипролина/пролина в крови и в соединительной ткани голеностопного сустава.

ГЭКОК не проявил токсичного действия в остром эксперименте при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении в дозах 7-10 г/кг. Согласно классификации К.К.Сидорова, экстракт может быть отнесен к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности).

Изученный экстракт не вызывает изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, в отличие от препарата сравнения вольтарена. Экспериментально было показано отсутствие у него цитотоксического, аллергизирующего и местнораздражающего действия.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения *ГЭКОК* и его таблеток при состояниях, которые сопровождаются воспалительным процессом, и о необходимости дальнейших фармакологических исследований для практического внедрения нового отечественного противовоспалительного препарата растительного происхождения.

Ключевые слова: густой экстракт коры ольхи клейкой, асептическое воспаление, фармакологическая активность (противовоспалительная, репаративная, антимикробная), острый стоматит, острый ринит.

SUMMARY

Reshetnyak N.V. "Experimental study of anti-inflammatory, reparative properties from of *Alnus glytinosa* bark the viscous extract". – Manuscript.

A thesis for master degree submission in biological sciences at speciality 14.03.05 – pharmacology. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2008.

The thesis is devoted to an *alnus glytinosa* bark the viscous extract antiinflammatory characteristics research. In the research for the first time antiexsudative, antimicrobe and reparation activity of *alnus glytinosa* bark the viscous extract theoretically substantiated and experimentally proved.

The experiments demonstrate that *alnus glytinosa* bark the viscous extract has the highest activity in dose 60 mg/kg of animal body weight, when aseptic inflammation caused by caragenin is suppressed 38,4% and just as good as comparison medicine voltaren (60.3%), what allow we take dose 60 mg/kg as condition therapeutic for farther study.

Antimicrobic actions extract study method "wells in agar", when most action display concern of culture gram positive bacterial *S.auris*, *S.mitis*, *Cl.perfringens*.

Reparative action study method heals lines cut wounds, which object reflection dynamic gystogynesa of wound structures and metabolic reactions is reniotensiometria. *Alnus glytinosa* bark the viscous extract scar on the 5-th day in 78,3%, and on 7-th – 92,9% , comparison preparation – altan).

Studying alnus glytinosa bark the viscous extract mechanisms antiinflammatory activity. Determine what most expressed capillary-strengthening effect alnus glytinosa bark the viscous extract display by higher vessel penetrating evoke of caragenin and albumen in comparison with control. Conduct investigation in vitro on model damage membranes show what studing extract display antioxidant and membrane-stabilizing activity. The mechanism of the extract under study antiinflammatory action is related as well to membrane-stabilizing, capillary-strengthening and antioxidative activities.

Effect alnus glytinosa bark the viscous extract was studied on models acute inflammatory: rhinitis and stomatitis. In result use alnus glytinosa bark the viscous extract note action decrease inflammatory process (decrease secretion, diminish oedema), in clinical analysis blood note decrease quantity leucocytes (lymphocytes).

Key words: alnus glytinosa bark the viscous extract, aseptic and antiseptic inflammation, pharmacological activity (antiinflammatory, reparative, antimicrobe) acute stomatitis, acute rhinitis.